

Panobinostat v liečbe mnohopočetného myelómu

MUDr. Miriam Ladická

Oddelenie onkohematológie I, Klinika onkohematológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Väčšina pacientov s mnohopočetným myelómom (MM) má aj v ére nových liekov nevyliciteľné ochorenie. Deacetylázorové inhibítory (DACi) rozširujú možnosti liečby MM. Ich účinky proti myelómovým bunkám spočívajú v ovplyvnení epigenetickej cesty a proteínového metabolizmu. Panobinostat bol schválený v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom na liečbu pacientov s relabovaným alebo refraktérnym MM. Výsledky klinickej skúšky fázy III ukázali zlepšenie prežívania bez progresie a celkového počtu odpovedí. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky tejto kombinácie patrí trombocytopenia, hnačky, slabosť a periférna neuropatia. Výskum, ako zachovať efekt panobinostatu za zníženia nežiaducich účinkov, pokračuje.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm, deacetylázorové inhibítory, panobinostat

Panobinostat in treatment of multiple myeloma

Most patients with multiple myeloma (MM) have even in the era new drugs an incurable disease. Deacetylase inhibitors (DACi) extend the possibilities in MM treatment. Effects in MM is through targeting of epigenetic and protein metabolism pathways. Panobinostat, pan DCAi, in combination with bortezomib and dexamethasone was approved for treatment in patients with relapsed or refractory MM. Results of clinical study a phase 3 showed improved progression free survival and overall response rate. Adverse events this combination included thrombocytopenia, diarrhoea, fatigue and peripheral neuropathy. Research how to maintain effect while improving tolerability is ongoing.

Key words: multiple myeloma, deacetylase inhibitors, panobinostat

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(6): 436–439

Úvod

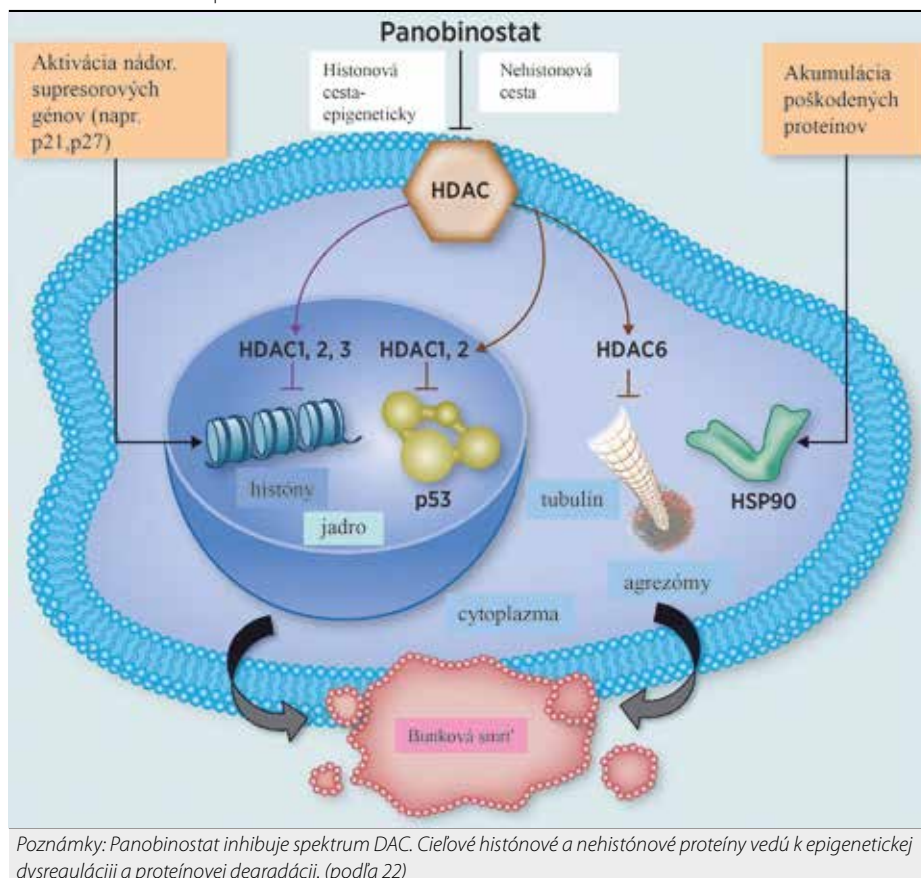
Mnohopočetný myelóm patrí k hematologickým malignitám, ktoré sú i napriek dostupnosti nových liekov naďalej nevyliciteľné. V priebehu ochorenia nastávajú početné relapsy/progresie ochorenia, trvanie odpovedí sa skraca so stúpajúcim počtom línii. Počas nich dochádza k vývoju rezistencie k chemoterapeutikám a aj ostatným novým liekom, ako sú proteázomové inhibítory (PI) či imunomodulačné lieky (IMiDs; immunomodulatory drugs), ktoré sú štandardnou súčasťou kombinovaných terapeutických režimov. Prognóza pacientov refraktérnych na PI a IMiDs je nepriaznivá, iba 22 % z nich odpovedá na ďalšiu liečbu. Pacienti s odpoveďou majú medián celkového prežívania 9 mesiacov s prežívaním bez udalosti menej ako 5 mesiacov (1). Preto sú potrebné nové lieky, či už sú to lieky novej generácie PI a IMiDs alebo lieky s odlišným mechanizmom účinnosti.

Panobinostat patrí do skupiny liekov s názvom inhibítory deacetylázy. Bol európskou agentúrou pre lieky (EMA) a americkou agentúrou pre potraviny a lieky (FDA) schválený na liečbu pacientov s myelómom, ktorí mali \geq dve línie predchádzajúcej liečby vrátane liečby bortezomibom a IMiDs.

Mechanizmus účinku

Panobinostat inhibuje množstvo deacetyláz (DAC) známych aj pod názvom histónové DAC (HDAC), pretože históny boli ako prvé známe

Obrázok 1. Účinnosť panobinostatu



Poznámky: Panobinostat inhibuje spektrum DAC. Cieľové histónové a nehistónové proteíny vedú k epigenetickej dysregulácii a proteínovej degradácii. (podľa 22)

ciele DAC. Deacetylázy regulujú acetyláciu približne 1 750 proteínov, ktoré sú súčasťou rôznych biologických procesov, ako sú napr. DNA replikácia a opravy, remodelácia chromatinu, génová transkripcia, bunkový cyklus, úprava cy-

toskeletu a degradácia proteínov, obrázok 1 (2, 4). Pri myelóme bola pozorovaná overexpresia DAC, ktorá je asociovaná so zlou prognózou.

Panobinostat inhibuje všetky triedy I, II a IV HDAC, tabuľka 1 (3). Panobinostat má 10-násob-

ne vyššiu účinnosť na všetky triedy HDAC v porovnaní s vorinostatom, ktorý je ďalším skúmaným DAC inhibítorom pôsobiacim na všetky triedy HDAC pri myelóme, tabuľka 2 (4). Predpokladá sa, že panobinostat navodzuje protinádorový účinok cestou epigenetickej modulácie génovej expresie a inhibíciou metabolizmu proteínov. Inhibícia triedy I HDAC (tabuľka 2), ktorej cieľom sú históny a transkripčné faktory ako p53, môže pomôcť v reaktivácii epigenetických tichých nádorových supresorových génov a modifikovať génovú expresiu cestou inhibície signálnych transduktorov a aktivátorov transkripcie 3, Akt a hypoxiou indukovaného faktora 1 α (5).

Farmakokinetika

Panobinostat sa podáva v perorálnej forme, je rýchlo absorbovaný v samostatnej dávke 20 mg a maximom absorpcie po dvoch hodinách. Je metabolizovaný na najmenej 77 metabolitov. Rovnomerne sa eliminuje obličkami a pečťou. V nezmenenej forme sa nachádza v moči (2 %) a v stolici (3 %). Na metabolizme sa podieľajú cytochrómy P450 a aj necytochrómové enzýmy. Hlavné metabolické cesty sú redukcia, hydrolyza, oxidácia, glukuronidácia. Polčas eliminácie je 30 hodín (6). Kombinácia panobinostatu s bortezomibom výrazne neovplyvnila ich pôsobenie. Dexametazón v dávke 20 mg redukoval účinok panobinostatu o 20 % (7).

Panobinostat má v monoterapii u ťažko predliečených pacientov s myelómom limitovanú aktivitu, ako bolo dokázané vo fáze II štúdie, kde pri dávkovaní 20 mg trikrát týždenne sa z 38 pacientov dosiahla jedna parciálna remisia a jedna stabilizácia ochorenia (8).

V predklinických štúdiách sa zistila pri podávaní panobinostatu a bortezomibu inhibícia agregómovej a proteázomovej cesty, ktorá viedla k synergickej cytotoxicite proti myelómovým bunkám, obrázok 2 (9, 10).

Maximálne tolerovaná dávka panobinostatu 20 mg 3-krát týždenne bola stanovená vo fáze 1b štúdiu, kde sa v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom zvyšovala dávka panobinostatu u pacientov s relabovaným/refraktérnym myelómom. Celkový počet odpovedí bol 55 % v celom súbore pacientov a 37 % u pacientov refraktérnych na liečbu s bortezomibom (11). Tieto výsledky viedli k vytvoreniu programu PANobinostat ORAL in Multiple myeloma (PANORAMA).

PANORAMA 2 mala za úlohu zhodnotiť efekt tohto kombinovaného režimu u pacientov s myelómom refraktérnym na bortezomib. Štúdia mala dve fázy. Fáza 1 pozostávala z 8 podaní 3-týždňového cyklu a fáza 2 mala 6-týždňové cykly,

Tabuľka 1. Rozdelenie históndeacetyláz (podľa 3)

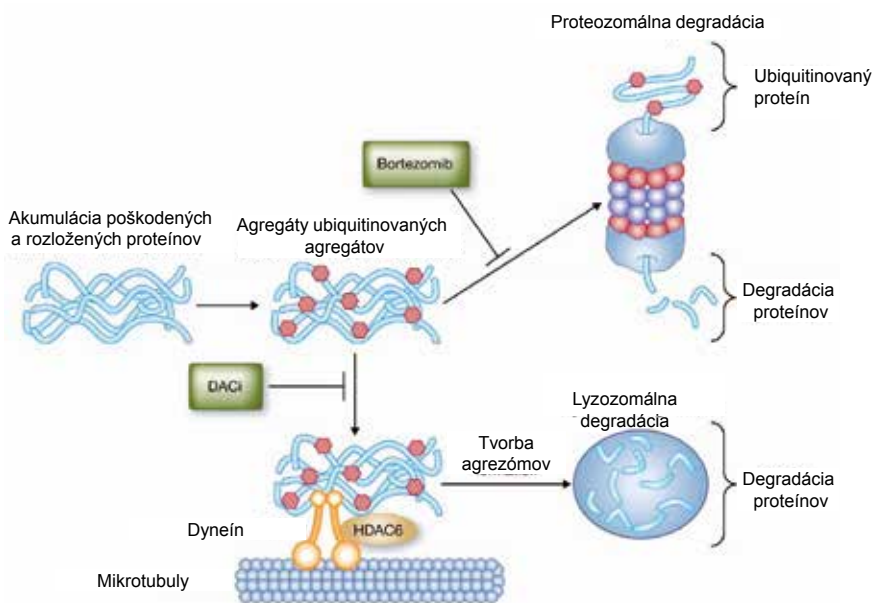
Trieda	Podtrieda	Expresia v tkanivách	Závislosť
I	HDAC1	všade	Zn ²⁺
	HDAC2	všade	Zn ²⁺
	HDAC3	všade	Zn ²⁺
	HDAC8	všade	Zn ²⁺
II A	HDAC4	srdce, hladké svaly, mozog	Zn ²⁺
	HDAC5	srdce, hladké svaly, mozog	Zn ²⁺
	HDAC7	srdce, placenta, pankreas, hladké svaly	Zn ²⁺
	HDAC9	hladké svaly, mozog	Zn ²⁺
II B	HDAC6	obličky, pečeň, srdce, pankreas	Zn ²⁺
	HDAC10	slezina, obličky, pečeň	Zn ²⁺
IV	HDAC11	srdce, hladké svaly, obličky, mozog	Zn ²⁺
III	Sirt 1-7		NAD ⁺

Tabuľka 2. Profil účinnosti inhibítorov HDAC podľa hodnôt IC₅₀ (polovica maximálnej inhibičnej koncentrácie) v nanomóloch

	Trieda I Históny, transkripčné faktory				Trieda II Chaperóny, tubulín				Trieda IV			
	HDAC 1	HDAC 2	HDAC 3	HDAC 8	HDAC 4	HDAC 5	HDAC 6	HDAC 7	HDAC 9	HDAC 10	HDAC 11	
Panobinostat 1	2.5	13.2	2.1	277	203	7.8	10.5	531	5.7	2.3	2.7	
Vorinostat 1	75.5	362	57.4	1069	15056	163	27.1	12522	78.1	88.4	109	

Poznámky: Farebne označené HDAC sú dôležitými cieľmi HDAC inhibítorov v liečbe nádorových ochorení vrátane myelómu, HDAC6 je považovaný za najdôležitejší cieľ v liečbe myelómu (4)

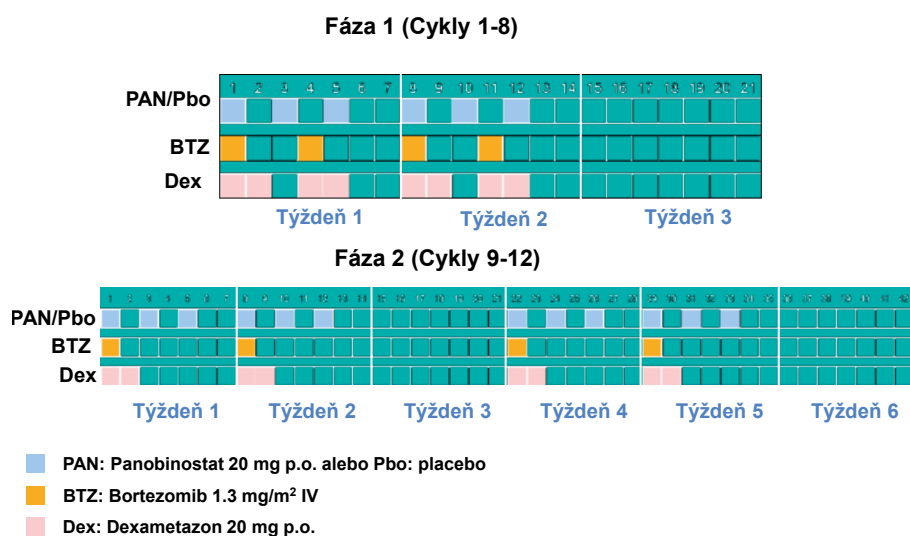
Obrázok 2. Inhibícia proteázomovej a agregómovej cesty účinkom bortezomibu a inhibítora DAC



Poznámky: Poškodené a/alebo rozložené proteíny sú označené ubiquitínom (malý regulačný proteín so širokým zastúpením v organizme) na degradáciu proteázomovou a agregómovou cestou. Proteázomový inhibítor (PI) bortezomib vedie k akumulácii agregátov proteínov s ubiquitínom. Tieto agregáty sú transportované do lyzozómov, kde sú degradované cestou agregómov. Tvorba agregómov zahŕňa transport proteínových agregátov pozdĺž mikrotubulov pomocou denínového proteínu. Interakcie poškodených/rozložených proteínových komplexov sú podporované cestou HDCA6. Inhibitor DAC blokuje HDAC6, a tak blokuje aj opisovaný proces. Kombinácia PI a inhibítora DAC vedie k akumulácii proteínov v bunke, k bunkovému stresu a apoptóze. (podľa 10)

ktoré sa podávali do progresie ochorenia, smrti, toxicity alebo odmietnutia liečby. Pacienti dostávali panobinostat v dávke 20 mg 3-krát týždenne v schéme dva týždne liečba a jeden týždeň pauza. Bortezomib sa aplikoval v dávke 1,3 mg/m² intravenózne (i.v.) 2-krát týždenne počas pr-

vých dvoch týždňov cyklu vo fáze 1 a vo fáze 2 1-krát týždenne v týždni 1, 2, 4, 5 každého cyklu. Dexametazón pacienti užívali v dávke 20 mg v deň podania bortezomibu a deň po ňom. Zaradených bolo 55 pacientov. Celkových odpovedí bolo 35 % (kompletné remisie 2 % a parciálne remisie 33 %)

Obrázok 3. PANORAMA 1, liečebná schéma (podľa 14)

a klinický benefit u 53 % pacientov. Pacienti s nepriaznivou genetikou, del (17p), t(4;14), t (14;16), dosiahli celkové odpovede v 38 %. Medián prežívania bez progresie (PFS; progression free survival) bol 5,4 mesiaca a celkové prežívania (OS; overall survival) 17,5 mesiaca. Tieto výsledky potvrdili účinnosť panobinostat u pacientov s myelómom refraktérnym na liečbu bortezomibom. Najčastejšie nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 boli: trombocytopenia (64%), hnačky (20%), slabosť (20%), anémia (15%), neutropénia (15%), pneumónia (15%), neboli pozorované kardiologické komplikácie. Žiadne úmrtie (štyria pacienti) nebolo spojené s liečbou (12, 13).

PANORAMA 1 bola randomizovaná multicentrická placebo kontrolovaná dvojito zaslepená štúdia, fáza 3, do ktorej bolo zaradených 768 pacientov s relabovaným alebo refraktérnym myelómom. Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí dostali 1 – 3 línie liečby (48 % dostalo ≥ 2 línie liečby) a vylúčení pacienti s primárne refraktérnym ochorením alebo myelómom refraktérnym na liečbu bortezomibom. Dizajn štúdie bol podobný dizajnu v PANORAMA 2 s rozdielom vo fáze 2, kedy sa podali iba štyri cykly, obrázok 3. Medián PFS pre panobinostat bol 12 mesiacov verus 8,1 mesiaca pre placebo,

$p < 0,001$. Analýzou podskupín sa zistil benefit pre PFS vo všetkých podskupinách vrátane pacientov po liečbe bortezomibom a/alebo IMIDom. Tieto výsledky podporili schválenie kombinácie panobinostat, bortezomib s dexametazónom liekovými agentúrami FDA a EMA. V štúdiu bol pozorovaný trend na zlepšenie OS pri panobinostat 33,6 mesiaca verus 30,4 mesiaca, $p = 0,26$. Počet celkových odpovedí bol 61 % v ramene s panobinostatom a 55 % v ramene s placebo, $p = 0,09$. Kompletných alebo takmer kompletných remisí bolo 28 % pre panobinostat verus 16 % pre placebo, $p = 0,00006$. Aj medián trvania odpovede bol dlhší pri panobinostat 13,1 verus 10,9 mesiaca. Medzi nežiaduce účinky a laboratórne abnormality 3. a 4. stupňa patrili: trombocytopenia (67 vs 31 %), lymfopénia (53 vs 4 %), hnačky (26 vs 8 %) slabosť (24 vs 12 %) a periférna neuropatia (18 vs 15 %). Predĺženie OTcF bolo u 5 pacientov na liečbe s panobinostatom a u dvoch pacientov pri placebe. Prerušenie liečby pre nežiaduce účinky bolo pri panobinostat 36 % vs 20 %. V rámci liečby bolo 8 úmrtí pri panobinostat a 5 % v ramene s placebo (14, 15).

Bezpečnosť

Bezpečnostný profil panobinostat bol podobný vo všetkých štúdiách. Dominovala gastrointestinálna a hematologická toxicita. Hnačky, nauzea a vracanie boli spravidla 1. a 2. stupňa

Tabuľka 3. Porovnanie efektivity a nežiaducich účinkov panobinostat v rámci klinických štúdií v rôznych terapeutických režimoch (17 – 21)

Štúdia	Počet pacientov	CBR	ORR	KR/KRu	OS	PFS	Tr	Neu	Hnačky	PN	Slabosť	Vomit	Kar. 3/4
		percentá			med (mes)		Všetky stupne toxicity /3. a 4. stupeň (percentá)						
PANORA-MA 1 - celá	381	66,6	60,7	27,6	33,6	12	98/67,4	78/34,5	68/25,5	61/17,6	57/23,9	26/7,3	0
≥ 2 línie s PI+ IMID	73	NE	58,9	21,9		12,5	97/68	83/40	76/33	58/17	60/26	25/6	1,4/1,4
PANORA-MA 1 – 2. fáza	102	NE	NE	NE	NE	NE	21,6/5,9	20,6/12,7	32,4/8,8	3,9/2,9	9,8/2,0	NE	NE
PANEX (BTZ sc) (17)	34		66				100/47	41/18	53/12		62/29		
PAN+BOR+TAL+DXM (18)	57	95	91	7	ND	15,6	33	12	67	77	89	18	16
		hodnotených 46 pacientov					14	0	7	0	4	4	0
PAN+CAR (19)	33	88	82	6	24,7	9,7	76/51	30/9	52/9	18	52/12	48/6	0,6/0,6
									0				
PAN+IXA+DXM (20)	11	27	0	0			54,5/9	45,4/18	54,5/0				0
PAN+LEN+DEX (21)	26	73	38	7		6,5	NE/23	NE/40	NE/11,5		NE/15,3		NE/3,8

Vysvetlivky: CBR/clinical best response – najlepšia klinická odpoveď; IMID – imunomodulačné lieky; Kar 3/4 – kardiálna toxicita rôzneho charakteru 3. a 4. stupňa; KR/KRu – kompletná alebo nepotvrdená kompletná remisia; Neu – neutrofilny, ND – nedosiahnuté; NE – neuvedené; ORR/overall response rate – počet celkových odpovedí; OS/overall survival – celkové prežívania; PFS/progression free survival – prežívania bez progresie; PI – proteázomové inhibitory; PN – polyneuropatia, s.c. – subkutánne; Tr – trombocyty; Vomit – vomitus

Poznámky:

PANEX „expanded treatment protocol“ pre relabované/refraktérne myelómy s³ 1. líniu liečby; panobinostat perorálne (p.o.) 20 mg D1, 3, 5, 8, 10, 12 + bortezomib s.c. 1,3 mg/m² D1, 4, 8, 11 + dexametazón p.o. 20 mg D1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, cyklus 21 dní

PAN+BOR+TAL+DXM; panobinostat p.o. 20 mg D1, 3, 5, 8, 10, 12 + bortezomib s.c. 1,3 mg/m² D1, 8 + talidomid 100 mg/deň (50 mg pri PN) + dexametazón p.o. 20 mg D1, 2, 8, 9, cyklus 21 dní

PAN+CAR; panobinostat p.o. 20 mg D1, 3, 5, 15, 17, 19 + karfilzomib intravenózne 20/56 mg/m² D1, 2, 8, 9, 15, 16, cyklus 28 dní

PAN+IXA+DXM; panobinostat p.o. 20 mg D1, 3, 5, 15, 17, 19 + ixazomib p.o. 3, resp. 4 mg D1, 8, 15 + dexametazón 20 mg D1, 2, 8, 9, 15, 16, cyklus 28 dní

PAN+Len+DEX; panobinostat p.o. 20 mg D1, 3, 5, 15, 17, 19 + lenalidomid p.o. 25 mg D1-21 + dexametazón p.o. 40 mg D1, 8, 15, cyklus 28 dní

a boli manažovateľné antiidiaróikami, adekvátnou hydrataciou a antiemetikami. Výskyt hnačiek sa znížil úpravou dávky panobinostat u vo fáze 2, kedy sa podával bortezomib, iba 1-krát týždenne (tabuľka 3). Trombocytopenia bola menej výrazná v režimoch s prerušovaným podávaním panobinostat (fáza 2) a spravidla sa upravila počas obdobia bez liečby. Napriek vyššiemu výskytu trombocytopenie 3. a 4. stupňa významné krvácania boli iba v 4 % a prerušenie liečby pre trombocytopeniu bolo u 2 % (14). Analýzou elektrokardiogramu sa zistil nízky výskyt predĺženia QTcF. Zmeny T vlny a ST segmentu boli spravidla asymptomatické. Riziko kardiálnej toxicity možno predchádzať pravidelným monitorovaním EKG a hladiny minerálov a prerušením liečby pri predĺžení QT. Infarkt myokardu bol príčinou úmrtia u 1 % pri liečbe panobinostatom a 0 % pri placebe, úmrtie na kardiálne zlyhanie bolo u 1 % pacientov v oboch ramenách. Výskyt úmrtí z kardiologických príčin pre tento kombinovaný režim bol podobný ako pri liečbe karfilzomibom v monoterapii (16). Výskyt periférnej neuropatie ako typického nežiaduceho účinku bortezomibu bol v oboch ramenách vyrovnaný (panobinostat 61 % verzus placebo 67 %).

V doteraz uvedených štúdiách sa bortezomib podával intravenózne a v PANORAMA 1 a 2 vo fáze 1 sa podával 2-krát týždenne. V súčasnosti sa preferuje podávanie bortezomibu 1-krát týždenne subkutánnou formou (s.c.). V štúdiu PANEX sa podával bortezomib s.c., čo viedlo k zníženiu výskytu trombocytopenie a hnačiek stupňa 3 a 4 (17). Aj v ďalších klinických štúdiách fázy I a II, v ktorých bol panobinostat kombinovaný s inými nechemoterapeutickými liekmi, sa preukázal pokles výskytu trombocytopenie a hnačiek stupňa 3 a 4, tabuľka 3. Na Slovensku doteraz nie sú skúsenosti s liečbou panobinostatom ani v rámci klinických štúdií.

Podávanie

Panobinostat sa podáva v jednorazovej dávke 3-krát týždenne, približne v rovnakom čase s minimálne 30-hodinovým časovým rozdielom. Celá kapsula sa má vypiť s dostatočným objemom vody (240 ml). Počas podávania sa pacienti majú vyhýbať konzumácii pomarančov a grapefruitov či štiav z nich. K dispozícii sú tri dávky panobinostat: 20, 15 a 10 mg. Štandardná jednotlivá dávka je 20 mg. Liečba sa redukuje podľa stupňa hematologickej či nehematologickej toxicity. Pri renálnej insuficiencii (RI) nie

je potrebná jeho redukcia, ale nebol skúmaný u pacientov v konečnom štádiu RI či u pacientov na dialýze. Panobinostat sa redukuje pri pečefnom poškodení alebo pri súčasnom užívaní silných CYP3A4-inhibítorov. Neodporúča sa podávanie liekov, ktoré predlžujú QT-interval alebo navodzujú torsades de pointes tachykardiu (napr. dolasetrón, ondasetrón, tropisetrón, silné CYP3A4/5 inhibítory alebo CYP2D6 substráty). V profylaxii emézy možno podať granisetrón. Pred každým podaním by sa mal vyšetriť krvný obraz, minerály (s korekciou abnormálnych nálezov) a EKG (s ukončením liečby, ak QTcF je ≥ 480 msec (23).

Záver

Panobinostat je nová terapeutická možnosť v liečbe pacientov s mnohopočetným myelómom. Adekvátny manažment nežiaducich účinkov pri EMA schválenom režime panobinostat, bortezomib a dexametazón v počiatkových štádiách je kľúčom na zabránenie vzniku výraznejšej toxicity. Podávanie bortezomibu subkutánne a 1-krát týždenne ako aj kombinácia panobinostat s IMDs či s inými PI je ďalšou cestou k zníženiu akútnej toxicity. V budúcnosti cieľom klinických štúdií s vyšším počtom pacientov bude potvrdiť dostatočnú efektivitu panobinostat v nových liečebných kombináciách pri súčasnom znížení toxicity liečby.

Literatúra

1. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–157.
2. Choudhary C, Kumar C, Gnad F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science*. 2009;325(5942):834–840.
3. Witt O, Deubzer HE, Milde T, et al. HDAC family: What are the cancer relevant targets? *Cancer Lett*. 2009;277(1):8–21.
4. Atadja P. Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. *Cancer Lett*. 2009;280(2):233–241.
5. Rodriguez-Gonzalez A, Lin T, Ikeda AK, et al. Role of the aggresome pathway in cancer: targeting histone deacetylase 6-dependent protein degradation. *Cancer Res*. 2008;68(8):2557–2560.
6. Clive S, Woo MM, Nydam T, et al. Characterizing the disposition, metabolism, and excretion of an orally active pan-deacetylase inhibitor, panobinostat, via trace radiolabeled 14C material in advanced cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;70(4):513–520.
7. San-Miguel JF, Richardson PG, Gunther A, et al. Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3696–703.
8. Wolf JL, Siegel D, Goldschmidt H, et al. Phase II trial of the pan-deacetylase inhibitor panobinostat as a single agent in

advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:1820–1823.

9. Catley L, Weisberg E, Kiziltepe T, et al. Aggresome induction by proteasome inhibitor bortezomib and alpha-tubulin hyperacetylation by tubulin deacetylase (TDAC) inhibitor LBH589 are synergistic in myeloma cells. *Blood*. 2006;108(10):3441–3449.

10. Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. Mechanism of action of proteasome inhibitors and deacetylase inhibitors and the biological basis of synergy in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(11):2034–2042.

11. San-Miguel JF, Richardson PGG, Sezer O, et al. A phase Ib study of oral panobinostat and IV bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 suppl):8075.

12. Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*. 2013;122(14):2331–2337.

13. Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, et al. Time to event analyses in PANORAMA 2: a phase 2 study of panobinostat, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory multiple myeloma. *Blood*. 2013;122:1970.

14. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1195–1206.

15. Paul G, Richardson P, Alsina T, M. Hungria, 2 Sung-Soo Yoon, 3 Meral Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*. 2016;127(6):713–721.

16. Wang M, Cheng J. Overview and management of cardiac and pulmonary adverse events in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma treated with single-agent carfilzomib. *Oncology (Williston Park)* 2013;27 Suppl 3:24–30.

17. Hansen VL, Coleman M, Elkins S, et al. An expanded treatment protocol of panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated myeloma. *Blood*. 2015;126:3027.

18. Popat R, Brown SR, Flanagan L, et al. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone, and panobinostat for patients with relapsed multiple myeloma (MUK-six): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2016;3(12):e572–e580.

19. Berdeja JG, Gregory TB, Faber EA, et al. A phase I/II study of the combination of panobinostat (PAN) and carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (MM): comparison of two expansion cohorts. *Blood*. 2016;128:4530.

20. Reu F, Valent J, Malek E, et al. A phase I study of ixazomib in combination with panobinostat and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2015;126:4221.

21. Charí A, Cho H, Leng S, et al. A phase II study of panobinostat with lenalidomide and weekly dexamethasone in myeloma. *Blood*. 2015;126:4226.

22. Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, et al. Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(21):4767–4773.

23. Farydak, SPC september 2016

MUDr. Miriam Ladická

Oddelenie onkohematológie I,
Klinika onkohematológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
miriam.ladicka@nou.sk

